



Bupre-HEXAL 7 Tage transdermales Pflaster

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Bupre-HEXAL 7 Tage 5 Mikrogramm/ Stunde transdermales Pflaster
 Bupre-HEXAL 7 Tage 10 Mikrogramm/ Stunde transdermales Pflaster
 Bupre-HEXAL 7 Tage 15 Mikrogramm/ Stunde transdermales Pflaster
 Bupre-HEXAL 7 Tage 20 Mikrogramm/ Stunde transdermales Pflaster

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bupre-HEXAL 7 Tage 5 Mikrogramm/ Stunde transdermales Pflaster
 Jedes transdermale Pflaster mit einer wirkstoffhaltigen Fläche von 6,25 cm² enthält 5 mg Buprenorphin und setzt 5 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde frei.

Bupre-HEXAL 7 Tage 10 Mikrogramm/ Stunde transdermales Pflaster
 Jedes transdermale Pflaster mit einer wirkstoffhaltigen Fläche von 12,5 cm² enthält 10 mg Buprenorphin und setzt 10 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde frei.

Bupre-HEXAL 7 Tage 15 Mikrogramm/ Stunde transdermales Pflaster
 Jedes transdermale Pflaster mit einer wirkstoffhaltigen Fläche von 18,75 cm² enthält 15 mg Buprenorphin und setzt 15 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde frei.

Bupre-HEXAL 7 Tage 20 Mikrogramm/ Stunde transdermales Pflaster
 Jedes transdermale Pflaster mit einer wirkstoffhaltigen Fläche von 25 cm² enthält 20 mg Buprenorphin und setzt 20 Mikrogramm Buprenorphin pro Stunde frei.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Transdermales Pflaster

Das Arzneimittel besteht aus einem wirkstoffhaltigen transdermalen Pflaster, das in ein übergroßes hautfarbenedes Deckpflaster ohne Wirkstoff integriert ist. Die Form des transdermalen Pflasters ist rechteckig mit abgerundeten Ecken. Das transdermale Pflaster enthält folgende Aufschrift:

Bupre-HEXAL 7 Tage 5 Mikrogramm/ Stunde: BUPRENORPHINUM 5 µg/h

Bupre-HEXAL 7 Tage 10 Mikrogramm/ Stunde: BUPRENORPHINUM 10 µg/h

Bupre-HEXAL 7 Tage 15 Mikrogramm/ Stunde: BUPRENORPHINUM 15 µg/h

Bupre-HEXAL 7 Tage 20 Mikrogramm/ Stunde: BUPRENORPHINUM 20 µg/h

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von mäßig starken nicht-malignen Schmerzen, wenn ein Opioid zum Erreichen einer adäquaten Analgesie notwendig ist.

Bupre-HEXAL ist nicht zur Behandlung akuter Schmerzen geeignet.

Bupre-HEXAL ist zur Anwendung bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Patienten ab 18 Jahren

Als Initialdosis sollte die niedrigste Dosis Bupre-HEXAL (Bupre-HEXAL 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster) angewendet werden. Die Opioidanamnese des Patienten (siehe Abschnitt 4.5) sowie der derzeitige Allgemeinzustand und klinische Zustand des Patienten sind dabei zu berücksichtigen.

Bupre-HEXAL sollte nicht in höherer Dosierung als empfohlen angewendet werden.

Bupre-HEXAL sollte jeden 7. Tag appliziert werden.

Dosis titration

Bei Einleitung der Therapie mit Bupre-HEXAL und Dosis titration sollten die Patienten nach Bedarf zusätzlich die üblichen empfohlenen Dosen kurz wirksamer Analgetika (siehe Abschnitt 4.5) erhalten, bis unter Bupre-HEXAL eine wirksame Analgesie erreicht ist.

Die Dosis sollte frühestens nach 3 Tagen erhöht werden, wenn die Maximalwirkung der jeweiligen Wirkstärke erreicht ist. Weitere Dosissteigerungen können dann je nach Notwendigkeit einer weiteren Schmerzlinderung und entsprechend des analgetischen Ansprechens des Patienten auf das transdermale Pflaster erfolgen.

Zur Dosissteigerung sollte das gegenwärtig applizierte transdermale Pflaster durch ein Pflaster höherer Stärke ersetzt oder eine Kombination von Pflastern an verschiedenen Körperstellen angewendet werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen. Es wird empfohlen, nicht mehr als zwei transdermale Pflaster gleichzeitig zu applizieren und eine maximale Gesamtdosis von 40 Mikrogramm/Stunde nicht zu überschreiten. Die Patienten sind sorgfältig und regelmäßig zu überwachen, um die optimale Dosis und Behandlungsdauer zu bestimmen.

Umstellung von Opioiden

Bupre-HEXAL kann als alternative Behandlung zu anderen Opioiden angewendet

werden. Bei solchen Patienten sollte die Behandlung mit der niedrigsten verfügbaren Dosis (Bupre-HEXAL 7 Tage 5 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster) eingeleitet und während der Dosis titration je nach Bedarf zusätzlich kurz wirksame Analgetika (siehe Abschnitt 4.5) angewendet werden.

Dauer der Anwendung

Bupre-HEXAL darf auf keinen Fall länger als unbedingt notwendig angewendet werden. Wenn entsprechend Art und Schwere der Erkrankung eine Langzeit-Schmerzbehandlung mit Bupre-HEXAL erforderlich ist, sollte sorgfältig und regelmäßig überprüft werden (gegebenenfalls durch Einlegen von Anwendungspausen), ob und in welchem Umfang eine Weiterbehandlung erforderlich ist.

Beendigung der Therapie

Nach Entfernen des Pflasters nehmen die Buprenorphin-Serumkonzentrationen langsam ab, sodass der analgetische Effekt über einen gewissen Zeitraum weiter besteht. Dies ist zu berücksichtigen, wenn sich an die Therapie mit Bupre-HEXAL eine Therapie mit anderen Opioiden anschließen soll. Allgemein gilt, dass ein Opioid zur Folgebehandlung nicht vor Ablauf von 24 Stunden nach Entfernung des transdermalen Pflasters angewendet werden sollte. Derzeit liegen nur begrenzte Informationen über die Initialdosis anderer Opioiden nach Absetzen des transdermalen Pflasters vor (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Bupre-HEXAL erforderlich.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine besondere Dosisanpassung von Bupre-HEXAL erforderlich.

Leberinsuffizienz

Buprenorphin wird in der Leber metabolisiert. Die Intensität und Dauer seiner Wirkung können bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verändert sein. Deshalb sollten Patienten mit Leberinsuffizienz während der Behandlung mit Bupre-HEXAL sorgfältig beobachtet werden.

Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz kann es während der Behandlung mit Bupre-HEXAL zu einer Akkumulation von Buprenorphin kommen. Bei diesen Patienten sollte eine alternative Behandlung erwogen und Bupre-HEXAL, wenn überhaupt, mit Vorsicht angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Da Bupre-HEXAL bei Patienten, die jünger



als 18 Jahre sind, nicht untersucht wurde, wird die Anwendung von Bupre-HEXAL bei Patienten dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Zur transdermalen Anwendung.

Applikation des transdermalen Pflasters: Bupre-HEXAL sollte auf nicht gereizte, intakte Haut an der Außenseite des Oberarms, am oberen Brustkorb, oberen Rücken oder seitlich am Brustkorb appliziert werden, nicht jedoch auf Hautpartien mit großen Narben. Bupre-HEXAL sollte auf relativ unbehaarte oder fast unbehaarte Hautpartien aufgeklebt werden. Wenn keine entsprechenden Stellen zur Verfügung stehen, sollten die Haare an der Applikationsstelle mit der Schere entfernt und nicht rasiert werden.

Wenn die Applikationsstelle gereinigt werden muss, sollte dazu lediglich sauberes Wasser verwendet werden. Seifen, Alkohol, Öle, Lotionen oder Scheuermittel dürfen nicht verwendet werden. Die Haut muss vor Aufkleben des transdermalen Pflasters trocken sein. Bupre-HEXAL sollte unmittelbar nach der Entnahme aus dem versiegelten Beutel aufgeklebt werden. Nach Entfernen der Schutzfolie sollte das transdermale Pflaster mit der Handfläche ungefähr 30 Sekunden lang fest angedrückt werden. Dabei sollte sichergestellt werden, dass das Pflaster vollständig in Kontakt mit der Haut ist, vor allem an den Rändern. Wenn sich die Ränder des transdermalen Pflasters ablösen beginnen, können diese mit einem geeigneten Heftpflaster wieder festgeklebt werden.

Das transdermale Pflaster wird durch Baden, Duschen oder Schwimmen normalerweise nicht beeinflusst. Wenn sich ein Pflaster ablöst, sollte ein neues aufgeklebt werden.

In den darauf folgenden 3 bis 4 Wochen sollte kein neues transdermales Pflaster auf dieselbe Hautpartie appliziert werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- opioidabhängige Patienten und zur Drogensubstitution
- Krankheitszustände, bei denen eine schwerwiegende Störung des Atemzentrums und der Atemfunktion vorliegt oder sich entwickeln kann
- Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder diese in den vorausgegangenen 2 Wochen erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5)

- Patienten, die an Myasthenia gravis leiden
- Patienten, die unter Delirium tremens leiden

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bupre-HEXAL sollte bei Patienten mit akuter Alkoholintoxikation, Anfallsleiden, Kopfverletzungen, Schock, Bewusstseinsstörungen unbekannter Genese, intrakraniellen Läsionen oder erhöhtem intrakraniellen Druck sowie bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz mit besonderer Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Mit Buprenorphin wurde eine signifikante Atemdepression in Verbindung gebracht, insbesondere bei intravenöser Gabe. Einige Todesfälle traten nach Überdosierung bei intravenösem Missbrauch von Buprenorphin bei Drogenabhängigen auf, meist bei gleichzeitiger Anwendung von Benzodiazepinen. Weitere Todesfälle wurden nach Überdosierung von Alkohol und Benzodiazepinen in Kombination mit Buprenorphin berichtet (siehe Abschnitt 4.5).

Bupre-HEXAL wird nicht zur Schmerzbehandlung unmittelbar postoperativ oder in anderen Situationen mit geringem therapeutischen Index empfohlen, oder wenn sich die Anforderungen an die Analgesie schnell verändern.

Kontrollierte Studien beim Menschen und bei Tieren zeigen, dass Buprenorphin ein geringeres Abhängigkeitspotenzial hat als reine Opioidagonisten. Beim Menschen wurden unter Buprenorphin begrenzte euphorisierende Wirkungen beobachtet. Dies könnte zu einem gewissen Missbrauch des Arzneimittels führen. Bei der Verordnung des Arzneimittels an Patienten mit anamnestisch bekanntem oder vermutetem Drogenmissbrauch ist daher Vorsicht geboten.

Bei chronischer Anwendung von Buprenorphin kann es zur Entwicklung einer körperlichen Abhängigkeit kommen. Entzugssymptome (Abstinenzsyndrom), wenn sie auftreten, sind im Allgemeinen leicht, beginnen nach 2 Tagen und können bis zu 2 Wochen anhalten. Entzugssymptome sind u. a. Agitiertheit, Angstzustände, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Störungen.

Patienten mit Fieber oder äußerer Wärmeinwirkung

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während des Tragens des transdermalen Pflasters die Applikationsstelle keinen externen Wärmequellen wie Heiz-

kissen, elektrischen Heizdecken, Wärmelampen, Sauna, Whirlpools und beheizten Wasserbetten usw. auszusetzen, da es dadurch zu einer verstärkten Resorption von Buprenorphin kommen könnte. Bei der Behandlung von Patienten mit Fieber ist zu beachten, dass Fieber ebenfalls die Resorption steigern kann. Dadurch kann es zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Buprenorphin und damit zu einem erhöhten Risiko für Opioidreaktionen kommen.

Die Anwendung dieses Arzneimittels kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bupre-HEXAL darf nicht gleichzeitig mit MAO-Hemmern oder bei Patienten angewendet werden, die in den vorausgegangenen 2 Wochen MAO-Hemmer erhalten haben (siehe Abschnitt 4.3).

Wirkung anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik von Buprenorphin

Buprenorphin wird primär durch Glukuronidierung und im geringeren Maße (zu ca. 30 %) durch CYP3A4 metabolisiert. Eine gleichzeitige Behandlung mit CYP3A4-Inhibitoren kann deshalb zu höheren Plasmaspiegeln und damit einer stärkeren Wirkung des Buprenorphins führen. Eine Interaktionsstudie mit dem CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol zeigte keine klinisch relevante Erhöhung der durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentration (C_{max}) oder der gesamten Verfügbarkeit (AUC) des Buprenorphins nach Behandlung mit transdermalen Buprenorphin-Pflastern in Kombination mit Ketoconazol gegenüber der Behandlung mit transdermalen Buprenorphin-Pflastern alleine. Die Wechselwirkung von Buprenorphin mit CYP3A4-Enzyminduktoren wurde bislang nicht untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Bupre-HEXAL und Enzyminduktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin und Rifampicin) kann potenziell zu einer erhöhten Clearance und somit zu einer reduzierten Wirksamkeit führen. Eine Abnahme der Leberdurchblutung, die durch bestimmte Allgemeinanaesthetika (z. B. Halothan) und andere Arzneimittel induziert wird, kann die hepatische Elimination von Buprenorphin vermindern.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Bupre-HEXAL sollte mit Vorsicht angewendet werden mit:

Benzodiazepinen: Die Kombination kann eine verstärkte zentrale Störung des Atemzentrums hervorrufen, die zum Tod führen kann (siehe Abschnitt 4.4).



Bupre-HEXAL 7 Tage transdermales Pflaster

Anderen ZNS-dämpfenden Arzneimitteln: andere Opioidderivate (Analgetika und Antitussiva, die z. B. Morphin, Dextropropoxyphen, Codein, Dextromethorphan oder Noscapin enthalten). Bestimmte Antidepressiva, sedierende H₁-Rezeptorantagonisten, Alkohol, Anxiolytika, Neuroleptika, Clonidin und verwandte Substanzen. Diese Kombinationen verstärken die ZNS-dämpfende Wirkung.

Bei üblichen analgetischen Dosierungen wird Buprenorphin als reiner μ -Rezeptor-Agonist beschrieben. In klinischen Studien mit transdermalen Buprenorphin-Pflastern, bei denen mit reinen μ -Opioid-Agonisten behandelte Patienten (bis zu 90 mg orales Morphin oder orales Morphinäquivalent pro Tag) auf transdermale Buprenorphin-Pflaster umgestellt wurden, gab es keine Berichte über Abstinenzsyndrome oder Opioid-Entzugsscheinungen während der Umstellung vom Ausgangsopioide auf transdermale Buprenorphin-Pflaster (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Buprenorphin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Gegen Ende der Schwangerschaft können hohe Dosen Buprenorphin auch nach kurzer Anwendungsdauer eine Atemdepression bei Neugeborenen hervorrufen. Die Langzeitanwendung von Buprenorphin während der letzten drei Schwangerschaftsmonate kann bei Neugeborenen ein Entzugssyndrom hervorrufen. Daher sollte Bupre-HEXAL während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, nicht angewendet werden.

Stillzeit

Buprenorphin wird in die Muttermilch ausgeschieden. Studien an Ratten zeigen, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigen, dass Buprenorphin in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3). Deshalb sollte die Anwendung von Bupre-HEXAL während der Stillzeit vermieden werden.

Fertilität

Für den Menschen liegen keine Daten über die Wirkung von Buprenorphin auf die Fertilität vor. In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung wurden bei männlichen oder weiblichen

Ratten keine Wirkungen auf Reproduktionsparameter beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bupre-HEXAL hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Bupre-HEXAL kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen der Patienten soweit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann. Dies gilt insbesondere zu Behandlungsbeginn und im Zusammenwirken mit anderen zentral wirkenden Substanzen, u. a. Alkohol, Beruhigungsmitteln, Sedativa und Hypnotika. Eine individuelle Empfehlung sollte vom behandelnden Arzt gegeben werden. In Fällen mit stabiler Dosierung ist eine generelle Einschränkung nicht erforderlich.

Patienten, die betroffen sind (z. B. bei Behandlungsbeginn oder bei Titration zu höheren Dosen), sollten nach Entfernen des transdermalen Pflasters mindestens 24 Stunden lang kein Fahrzeug führen oder keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen, die mit Bupre-HEXAL in der klinischen Anwendung einhergehen können, sind ähnlich, wie bei anderen Opioid-Analgetika, u. a. Atemdepression (insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen) und Hypotonie (siehe Abschnitt 4.4).

Folgende Nebenwirkungen sind aufgetreten:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)

Siehe Tabelle auf Seite 4

Buprenorphin hat ein geringes Abhängigkeitsrisiko. Nach Absetzen von Bupre-HEXAL sind Entzugssymptome unwahrscheinlich. Dies ist möglicherweise auf die sehr langsame Dissoziation von Buprenorphin vom Opioidrezeptor und das langsame Absinken der Buprenorphin-Plasmaspiegel (gewöhnlich über einen Zeitraum von 30 Stunden nach Entfernen des letzten Pflasters) zurückzuführen. Nach Langzeitanwendung von Bupre-HEXAL können jedoch Entzugssymptome vergleichbar denjenigen bei Opiatentzug nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Zur Symptomatik gehören Agitiertheit, Angstzustände, Nervosität, Schlaflosigkeit, Hyperkinesie, Tremor und gastrointestinale Störungen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es sind ähnliche Symptome wie bei anderen zentral wirksamen Analgetika zu erwarten. Dazu gehören Atemdepression, Sedierung, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Herz-Kreislauf-Kollaps und ausgeprägte Miosis.

Behandlung

Alle transdermalen Pflaster sind von der Haut des Patienten zu entfernen. Die Atemwege sind freizumachen und freizuhalten, die Atmung entsprechend der Symptomatik zu unterstützen oder zu überwachen und eine angemessene Körpertemperatur und Flüssigkeitsbilanz aufrecht zu erhalten. Sauerstoff, intravenöse Flüssigkeit, Vasopressoren und andere unterstützende Maßnahmen sind entsprechend der Symptomatik einzusetzen.

Ein spezifischer Opioidantagonist wie Naloxon kann die Wirkungen von Buprenorphin aufheben. Die Naloxon-Dosis sollte im Bereich von 5 bis 12 mg intravenös liegen. Der Wirkungseintritt von Naloxon kann bis zu 30 Minuten oder länger verzögert sein. Die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Beatmung ist wichtiger als die Behandlung mit Naloxon.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Analgetika, Opiode; Oripavin-Derivate
ATC-Code: N02AE01

Wirkmechanismus

Buprenorphin ist ein partieller Opioidagonist und wirkt am μ -Opioidrezeptor. Es besitzt auch eine antagonistische Aktivität am κ -Opioidrezeptor.



Bupre-HEXAL 7 Tage transdermales Pflaster

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit		anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitlosigkeit	Dehydratation		
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrtheit, Depression, Schlaflosigkeit, Nervosität	Schlafstörungen, Unruhe, Agitiertheit, Depersonalisation, euphorische Stimmung, Affektlabilität, Angstzustände, Halluzinationen, Alpträume	Psychose, verminderte Libido	Arzneimittelabhängigkeit, Stimmungsschwankungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz	Parästhesien	Sedierung, Geschmacksstörungen, Dysarthrie, Hypoästhesie, Gedächtnisstörung, Migräne, Synkope, Tremor, Koordinationsstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen	Gleichgewichtsstörungen, Sprachstörungen	unwillkürliche Muskelkontraktionen
Augenerkrankungen			trockenes Auge, verschwommenes Sehen	Sehstörungen, Lidödeme, Miosis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Tinnitus, Vertigo		Ohrenscherzen
Herzerkrankungen			Angina pectoris, Palpitationen, Tachykardie		
Gefäßerkrankungen		Vasodilatation	Hypotonie, Kreislaufkollaps, Hypertonie, Hautrötung		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe	Verschlimmerung von Asthma, Husten, Hypoxie, Rhinitis, keuchende oder pfeifende Atmung (Giemen), Hyperventilation, Schluckauf	Atemdepression, Respiratorische Insuffizienz	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen	Abdominalschmerz, Diarrhö, Dyspepsie	Flatulenz	Divertikulitis, Dysphagie, Ileus	
Leber- und Gallenerkrankungen				Gallenkolik	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus, Erythem	Ausschlag, Schwitzen, Exanthem	trockene Haut, Gesichtsoedem, Urtikaria, Kontaktdermatitis		Pusteln, Bläschen
Skelettmuskulatur- und Bindegewebs-erkrankungen			Muskelkrämpfe, Myalgie, Muskelschwäche, Muskelspasmen		
Erkrankungen der Niere und der Harnwege			Harnverhalten, Miktionsstörung		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse				erektile Dysfunktion, sexuelle Funktionsstörung	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pruritus an der Applikationsstelle, Reaktion an der Applikationsstelle	Müdigkeit, Asthenie, Schmerz, periphere Ödeme, Erythem an der Applikationsstelle, Ausschlag an der Applikationsstelle, Brustschmerz	Erschöpfung, grippeähnliche Erkrankung, Fieber, Rigor, Unwohlsein, Ödeme, Arzneimittelentzugssyndrom	Entzündung an der Applikationsstelle*	
Untersuchungen			Alaninaminotransferase erhöht, Gewicht erniedrigt		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Verletzung durch Unfälle, Stürze		

* In einigen Fällen traten verzögert lokale allergische Reaktionen mit deutlichen Entzündungszeichen auf. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Bupre-HEXAL beendet werden.



Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit wurde im Rahmen von fünf Phase-III-Pivotalstudien mit einer Dauer von bis zu 12 Wochen bei Patienten mit nicht-malignen Schmerzen unterschiedlicher Genese, u. a. bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Osteoarthritis und Rückenschmerzen, untersucht. Transdermale Buprenorphin-Pflaster führten zu einer klinisch signifikanten Senkung der Schmerzscores (etwa 3 Punkte auf der BS-11-Skala) und einer signifikant stärkeren Schmerzkontrolle als Placebo.

Auch eine offene Langzeit-Extensionsstudie (n=384) wurde bei Patienten mit nicht-malignen Schmerzen durchgeführt. Unter Langzeitgabe wurde eine Schmerzkontrolle bei 63 % der Patienten über 6 Monate, bei 39 % der Patienten über 12 Monate, bei 13 % der Patienten über 18 Monate und bei 6 % der Patienten über 21 Monate erreicht. Etwa 17 % der Patienten wurden unter der 5-Mikrogramm/Stunde-Dosis, 35 % unter der 10-Mikrogramm/Stunde-Dosis und 48 % unter der 20-Mikrogramm/Stunde-Dosis stabilisiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der Applikation von Bupre-HEXAL diffundiert Buprenorphin aus dem transdermalen Pflaster durch die Haut. In klinischen pharmakologischen Studien betrug die mediane Zeit für transdermale Buprenorphin-Pflaster 10 Mikrogramm/Stunde bis zur Detektion nachweisbarer Buprenorphin-Konzentrationen (25 Pikogramm/ml) etwa 17 Stunden. Die Analyse des Buprenorphin-Restgehalts in transdermalen Pflastern nach 7-tägiger Anwendung zeigt, dass etwa 15 % der ursprünglichen Beladung abgegeben wurden. Eine Studie zur Bioverfügbarkeit im Vergleich zur intravenösen Anwendung bestätigt, dass diese Menge systemisch resorbiert wird. Die Buprenorphin-Konzentrationen im Blut bleiben während der 7-tägigen Applikation des Pflasters relativ konstant.

Applikationsstelle:

Eine Studie mit gesunden Probanden wies nach, dass das pharmakokinetische Profil von Buprenorphin bei Abgabe aus transdermalen Buprenorphin-Pflastern ähnlich ist, wenn das Pflaster auf die Außenseite des Oberarms, den oberen Brustkorb, den oberen Rücken oder seitlich am Brustkorb aufgeklebt wird (mittlere Axillarlinie, 5. Interkostalraum). Die Resorption variiert in gewissem Maße in Abhängigkeit von der Applikationsstelle und die Aufnahme ist maximal ca. 26 % höher bei Applikation auf den oberen Rücken als bei Applikation seitlich am Brustkorb.

In einer Studie mit gesunden Probanden, die transdermale Buprenorphin-Pflaster wiederholt an derselben Stelle erhielten, zeigte sich eine fast doppelt so hohe Aufnahme von Buprenorphin verglichen mit einer 14-tägigen Ruhephase. Aus diesem Grund wird ein Wechsel der Applikationsstellen empfohlen. Ein neues Pflaster sollte erst nach 3 bis 4 Wochen wieder auf dieselbe Hautpartie geklebt werden.

In einer Studie mit gesunden Probanden verursachte die Applikation eines Heizkissens direkt auf das transdermale Pflaster einen vorübergehenden Anstieg der Blutkonzentrationen von Buprenorphin um 26 bis 55 %. Nach Entfernung der Wärmequelle normalisierten sich die Konzentrationen innerhalb von 5 Stunden. Aus diesem Grund wird empfohlen, keine Wärmequellen wie Wärmflaschen, Heizkissen oder elektrische Heizdecken direkt mit dem transdermalen Pflaster in Kontakt zu bringen. Wurde ein Heizkissen unmittelbar nach Entfernung des transdermalen Buprenorphin-Pflasters auf die Applikationsstelle gelegt, so veränderte dies die Resorption aus dem Hautdepot nicht.

Verteilung

Es gibt Hinweise auf eine enterohepatische Rezirkulation.

Untersuchungen an nicht-trächtigen und trächtigen Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin sowohl die Blut-Hirn-Schranke als auch die Plazenta-Schranke passiert. Nach parenteraler Gabe waren die Konzentrationen im Gehirn (nur unverändertes Buprenorphin vorhanden) 2- bis 3-mal höher als nach oraler Gabe. Nach intramuskulärer oder oraler Anwendung kumuliert Buprenorphin offenbar im Gastrointestinaltrakt des Fötus - vermutlich aufgrund der biliären Ausscheidung, da der enterohepatische Kreislauf noch nicht voll entwickelt ist.

Jedes transdermale Pflaster gibt bis zu 7 Tage lang kontinuierlich Buprenorphin ab. Der Steady-State wird während der ersten Applikation erreicht. Nach Entfernen von Bupre-HEXAL nehmen die Buprenorphin-Konzentrationen innerhalb von 12 Stunden um etwa 50 % ab (Spanne 10 bis 24 Stunden).

Buprenorphin wird zu etwa 96 % an Plasmaproteine gebunden.

Studien mit intravenös appliziertem Buprenorphin zeigen ein großes Verteilungsvolumen; dies impliziert, dass es zu einer extensiven Verteilung von Buprenorphin kommt. In einer Studie mit intravenös verabreichtem Buprenorphin an gesunden Probanden betrug das Verteilungsvolumen im Steady-State 430 l; dies zeigt das

große Verteilungsvolumen und die Lipophilie des Arzneistoffes. Nach intravenöser Anwendung werden Buprenorphin und seine Metaboliten in die Galle sezerniert und innerhalb weniger Minuten in den Liquor cerebrospinalis verteilt. Die Buprenorphin-Konzentrationen im Liquor betragen etwa 15 bis 25 % der gleichzeitig gemessenen Plasmakonzentrationen.

Biotransformation und Elimination

Der Metabolismus von Buprenorphin in der Haut nach Applikation von Bupre-HEXAL ist vernachlässigbar gering. Nach transdermaler Applikation wird Buprenorphin über den hepatischen Metabolismus eliminiert und anschließend biliär und renal in Form löslicher Metaboliten ausgeschieden. Der hepatische Metabolismus, an dem die Enzyme CYP3A4 und UGT1A1/1A3 beteiligt sind, führt zu 2 primären Metaboliten, Norbuprenorphin und Buprenorphin-3-O-Glucuronid. Norbuprenorphin wird vor der Elimination glukuronidiert. Buprenorphin wird auch in den Fäzes ausgeschieden. In einer Studie mit postoperativen Patienten betrug die Gesamteliminationsrate von Buprenorphin etwa 55 l/ Stunde.

Norbuprenorphin ist der einzige bekannte aktive Metabolit von Buprenorphin.

Wirkung von Buprenorphin auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe:

Basierend auf *in-vitro*-Studien mit humanen Mikrosomen und Hepatozyten besitzt Buprenorphin in Konzentrationen, wie sie durch das Bupre-HEXAL 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde transdermale Pflaster erreicht werden, nicht die Fähigkeit, den durch die CYP450 Enzyme CYP1A2, CYP2A6 und CYP3A4 vermittelten Metabolismus zu inhibieren. Die Wirkung auf den Metabolismus durch CYP2C8, CYP2C9 und CYP2C19 wurde nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Bei mit Buprenorphin behandelten Ratten wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität oder die allgemeine Reproduktionsleistung beobachtet. In Studien an Ratte und Kaninchen mit Buprenorphin zur embryo-fetalen Entwicklungstoxizität ließen sich keine embryo-fetalen toxischen Wirkungen feststellen. Eine Studie an Ratten zur prä- und postnatalen Entwicklungstoxizität mit Buprenorphin zeigte bei den Nachkommen eine Sterblichkeit und vermindertes Körpergewicht sowie gleichzeitig beim Muttertier eine verminderte Nahrungsaufnahme und klinische Anzeichen.

Genotoxizität

Eine Standardbatterie an Genotoxizitäts-



tests zeigte, dass Buprenorphin nicht genotoxisch ist.

Kanzerogenes Potenzial

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine für den Menschen relevanten Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial.

Systemische Toxizität und dermale Toxizität

In Untersuchungen an Ratten, Kaninchen, Meerschweinchen, Hunden und Minischweinen zur Toxizität bei einmaliger und wiederholter Anwendung verursachten transdermale Buprenorphin-Pflaster minimale oder gar keine unerwünschten systemischen Ereignisse. Demgegenüber wurden bei allen untersuchten Spezies Hautirritationen beobachtet. Die vorhandenen toxikologischen Daten wiesen nicht auf ein allergisierendes Potenzial der sonstigen Bestandteile des transdermalen Pflasters hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Schutzfolie:

- Poly(ethylenterephthalat), silikonisiert

Selbstklebende Matrix (mit Buprenorphin):

- 4-Oxopentansäure
- Oleyloleat
- Povidon K90
- Poly[acrylsäure-co-butylacrylat-co-(2-ethylhexyl)acrylat-co-vinylacetat] (5:15:75:5)

Trennfolie zwischen den beiden selbstklebenden Matrices mit und ohne Buprenorphin:

- Poly(ethylenterephthalat)

Selbstklebende Matrix (ohne Buprenorphin):

- Acrylat-Klebstoff

Trägerschicht (bedruckt):

- Polyurethan

- Drucktinte

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jedes transdermale Pflaster ist einzeln in einem kindergesicherten Beutel aus PET/Al/PE verpackt.

Packungen mit 2, 4, 5, 8, 10, 12 oder 20 transdermalen Pflastern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Benutzte transdermale Pflaster sind mit der Klebefläche nach innen zusammenzufalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Bupre-HEXAL 7 Tage 5 Mikrogramm/ Stunde
 91340.00.00

Bupre-HEXAL 7 Tage 10 Mikrogramm/ Stunde
 91341.00.00

Bupre-HEXAL 7 Tage 15 Mikrogramm/ Stunde
 91342.00.00

Bupre-HEXAL 7 Tage 20 Mikrogramm/ Stunde
 91343.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN

03. Februar 2016

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

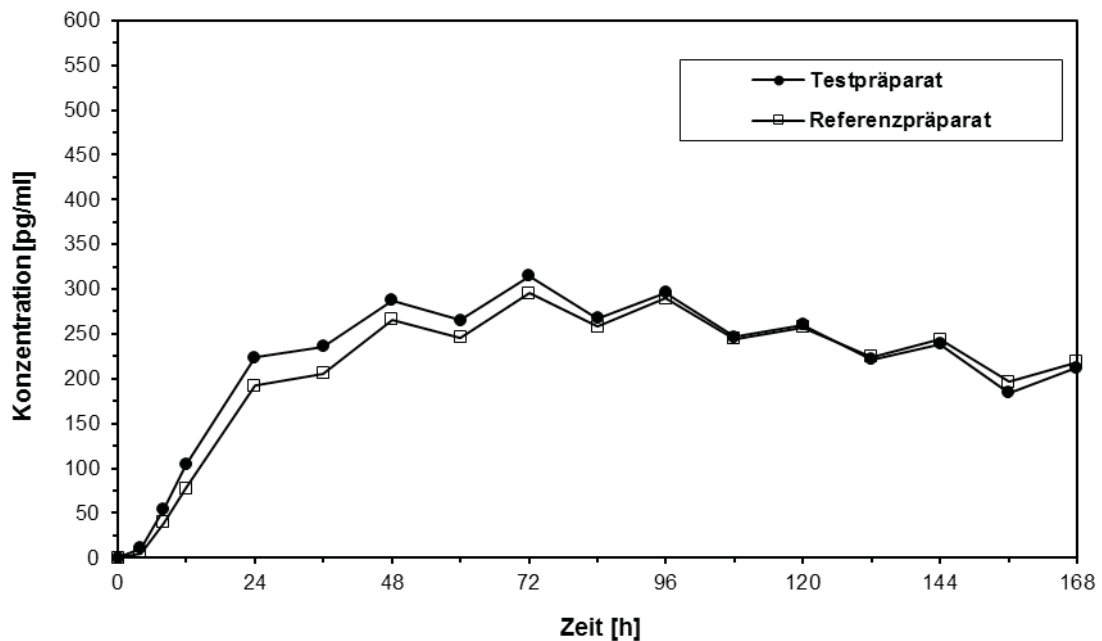
Zusätzliche Angaben der Hexal AG zur Bioverfügbarkeit von Bupre-HEXAL 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

Eine im Jahr 2013 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over, randomisiert, Nüchterngabe) an 58 gesunden männlichen Probanden (21 - 50 Jahre) ergab nach Einmalapplikation im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
C_{max} [pg/ml] maximale Plasmakonzentration	339,49 ± 177,44	312,08 ± 131,77
t_{max} [h] Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	85,04 ± 29,07	92,69 ± 27,41
AUC_{0-t} [pg/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	38871,97 ± 17922,94	37133,08 ± 15797,99

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Buprenorphin über 168 Stunden im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Zusätzliche Angaben der Hexal AG zur Bioverfügbarkeit von Bupre-HEXAL 7 Tage 20 Mikrogramm/Stunde transdermales Pflaster

Eine im Jahr 2013 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung (offen, cross-over, randomisiert, Nüchterngebe) an 50 gesunden männlichen Probanden (21 – 50 Jahre) ergab nach Mehrfachapplikation im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
C_{max,ss} [pg/ml] maximale Plasmakonzentration	275,59 ± 109,77	269,84 ± 111,96
C_{trough168} [pg/ml] Plasmakonzentration bei 168 h	184,81 ± 61,52	190,96 ± 69,39
AUC_t [pg/ml*h] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	35063,72 ± 13440,66	35316,38 ± 15015,51

Angabe der Werte als arithmetische Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

Mittlere Plasmaspiegelverläufe von Buprenorphin über 240 Stunden im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

